Münster 1935 No 124 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med et phil. H. Freund

Ueber das Zusammenwirken von Digilanid und Coffein auf den Sauerstoffverbrauch im überlebenden Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster / Westf.

Vorgelegt von

Theodor Meyer

(Zahnarzt)

aus Langenberg / Westf.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.

1935

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. Westf.

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0147

Die in der Herztherapie verwendeten Digitalispräparate stammten früher meist aus dem roten Fingerhut, Digitalis purpurea. In neuerer Zeit fand auch Digitalis lanata in der Therapie Eingang. Die beiden Digitalisarten enthalten nach den Untersuchungen von Mannich, Mohs und Mauß[1]), Smith[2]), ferner von Stoll und Kreis[3]) voneinander verschiedene herzwirksame Glukoside. Von den Purpurea-Glukosiden sind bekannt: 1. das Digitoxin, 2. das Gitoxin-Bigitalin, 3. das Gitalin und 4. das Digitalin. In der Digitalis lanata findet man gleichfalls Digitoxin und Gitoxin, nicht aber das Gitalin, sondern statt dessen das Digoxin. Es wurde früher allgemein angenommen, daß diese Glukoside in dieser Form schon in der Droge enthalten sind. Stoll und Kreis[3]) konnten jedoch nachweisen, daß die als genuine Digitalis-Glukoside angesehenen Verbindungen durch enzymatischen Abbau von höheren molekularen Glukosiden entstehen, die bei diesem Vorgang Glukose und ferner Acetylgruppen abspalten. Stoll und Mitarbeiter gelang es, durch eine schonende und enzymhemmende Extraktionsmethode aus der Digitalis lanata den Hauptteil des gesamten Glukosidgehaltes der Droge in kristallisierter Form zu gewinnen. Es handelt sich hier um ein Glukosid-Gemisch, das sich physikalisch in die isomorphen Komponenten trennen läßt. Es wurden drei neue einheitliche Glukoside hergestellt, die die Bezeichnung A, B und C erhielten. Die einzelnen Digilanide kristallisieren sich genau gleich. Es handelt sich hier also um isomorphe Kristallformen, die darauf hinweisen, daß die Verbindungen in ihrer Struktur größte Ähnlichkeit aufweisen. Durch schonende Aufspaltung entstehen aus den Digilaniden die bereits früher bekannten Digitalis-Glukoside: Digitoxin, Gitoxin und Gigoxin, die bei weiterer Aufspaltung in ihre Aglukone Digitoxigenin, Gitoxygene und Gigoxygenin übergehen. Die Digilanide sind die zuckerreichsten bisher bekannten Herzglukoside. Sie enthalten vier Zucker-Moleküle. Das Digilanid-Gemisch A, B und C kommt unter dem Namen Digilanid in den Handel und wird von der Firma Sandoz, Nürnberg, hergestellt. Das Digilanid wird

[1]) Mannich, Mohs und Mauß: Arch. d. Pharmazie 1930, H. 7.

[2]) Smith: Journ. chem. Soc. London 1930, 508.

[3]) Stoll und Kreis: Münch. med. Wo. 80, 723, 1933.

vom pharmakologischen Standpunkt aus als „kristallisiertes Infus" bezeichnet und zeichnet sich durch Reinheit, Haltbarkeit und Konstanz der Wirkung aus. Da es sich um ein einheitliches Gemisch handelt, so erfolgt die pharmakologische Einstellung nicht mittels Tierversuches, sondern mit der analytischen Wage, was gegenüber der Unsicherheit aller Tierversuche einen großen Vorteil bedeutet.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Einfluß des Digilanids auf eine Reihe von biologisch wichtigen Oxydationsvorgängen in der Zelle zu untersuchen. Für die Beurteilung von Herzmitteln ist hier besonders das Verhalten des Glukoseabbaus durch Herzmuskel von Bedeutung, weil durch Verbrennung der Glukose der Herzmuskel in erster Linie seinen Energiebedarf deckt. Da sich aber in Arbeiten aus dem hiesigen Institut gezeigt hat, daß auch die Wirkung von Herzmitteln in allen übrigen Organen nachweisbar ist, an Organen, die nicht zum eigentlichen Angriffspunkt der Herzmittel gehören, so wurde auch die Einwirkung durch Digilanid auf den Sauerstoffverbrauch von Skelettmuskelgewebe und von Leberwegebe geprüft.

Aus einer Reihe von Arbeiten aus dem hiesigen Institut geht hervor, daß die Stoffwechselwirkung der herzwirksamen Glukoside durch Zusatz von Coffein stark verschoben wird (vgl. die Arbeiten von Schäfer[4]), Dopmeyer[5]), Krüger[6]), Frye[7]), Schmeink[8]). Je nach der angewandten Coffeinkonzentration kann die Glukosidwirkung gesteigert oder aufgehoben werden oder in entgegengesetzter Richtung verlaufen. Es ergibt sich zumeist eine Gesamtwirkung, die sich nicht aus der reinen Summierung der Einzelwirkung voraussehen läßt. Oft erfolgt eine starke Anregung von Stoffwechselleistungen durch die Kombination eines Glukosids mit Coffein, selbst in Konzentrationen, in denen beide Gifte für sich unwirksam sind. Es war daher von großem theoretischen wie auch praktischem Interesse, an der Sauerstoffzehrung von überlebendem Gewebe die maximal fördernde Kombination Coffein und Digilanid herauszufinden.

Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche. Es wurde mit Gewebebrei gearbeitet, die Sauerstoffaufnahme des Gewebes wurde mit der bekannten Warburg'schen Apparatur bestimmt.

---

[4]) Schäfer: Inaugural-Disertation, Münster 1934.
[5]) Dopmeyer: ebenda 1934.
[6]) Krüger: ebenda (im Druck).
[7]) Frye: ebenda (im Druck).
[8]) Schmeink: ebenda 1934.

Versuchsserie I.

Der Kohlenhydratabbau durch Herzmuskel verläuft grundsätzlich anders wie im Skelettmuskel. Dieses unterschiedliche Verhalten tritt sowohl beim anaeroben wie auch oxydativen Kohlenhydratabbau in Erscheinung. Unter anaeroben Bedingungen führt Zusatz von Glukose zum Skelettmuskel zu einer nur geringfügigen Steigerung der Milchsäurebildung, während der Herzmuskel Glukose leicht in Milchsäure umwandelt (vgl. Haarmann[9])). Vergleicht man den Zuckerschwund unter anoxybiontischen und aeroben Bedingungen, so zeigt sich nach bisher noch unveröffentlichten Versuchen von Haarmann mit Brink, daß im Skelettmuskel bei Sauerstoffabschluß größere Mengen Zucker verschwinden als bei Gegenwart von Sauerstoff. Herzmuskel verhält sich umgekehrt. Hier verschwinden größere Mengen Glukose oxydativ als anaerob. Der oxydative Glukoseabbau überwiegt beim Herzen, während er beim Skelettmuskel gegenüber dem anaeroben Abbau zurücktritt. Die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel dürfte mithin der hauptenergieliefernde Vorgang sein. Bei der Untersuchung von Herzmitteln ist also ihr Einfluß auf die Glukoseoxydation von besonderer Bedeutung.

Aus den Versuchen der Tabelle I geht hervor, daß das Digilanid auf die Glukoseverbrennung fast ohne erkennbaren Einfluß ist. In stärksten Verdünnungen macht sich eine geringfügige Hemmung bemerkbar. Auch die Coffeinwirkung (Tab. II) ist nicht sehr stark. Die Herzen von verschiedenen Tieren der gleichen Art (Rind) reagieren auf Coffein nicht vollkommen gleichmäßig. In Versuch I tritt in starken Verdünnungen eine geringfügige Hemmung auf und in hohen Konzentrationen eine leichte Förderung, in Versuch 2 nur Förderungswirkung.

Bringt man beide Gifte gleichzeitig zur Anwendung, so zeigt sich, daß geringe Gaben von Coffein (1. $10.—^{7}$), die für sich allein den Sauerstoffverbrauch kaum beeinflussen, beim Zusammenwirken mit ansteigenden Digilanid-Konzentrationen den Sauerstoffverbrauch in der Weise abändern, daß mehr Sauerstoff aufgenommen wird als bei einer Addition der Einzelwirkungen gefordert werden muß. Dieses Verhalten tritt nur bei der Kombination von Coffein $1.10—^{7}$ mit der Digilanidkonzentration $2.10—^{9}$ und $2.10—^{8}$ in Erscheinung. Besonders die Kombination $1.10—^{7}$

---

[9]) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 255, 103, 1932.

Tabelle I.

Herz: Glukosezusatz:

Versuchsanordnung	cmm 0_2		0_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	418	346	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	392	326	94	94		
„ 2.10^{-9}	396	340	95	98		
„ 2.10^{-8}	402	338	96	98		
„ 2.10^{-7}	399	354	95	102		
„ 2.10^{-6}	414	356	99	103		
Kontrolle	328	344	100	100		
Coffein $1{,}10^{-7}$	348	352	106	102		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	320	326	98	95	100	98
„ + „ 2.10^{-9}	360	375	110	109	101	100
„ + „ 2.10^{-8}	430	462	131	134	101	100
„ + „ 2.10^{-7}	336	342	102	99	101	102
„ + „ 2.10^{-6}	340	344	103	100	103	103
Kontrolle	449	454	100	100		
Coffein 1.10^{-4}	448	470	100	104		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	391	393	87	87	97	99
„ + „ 2.10^{-9}	396	407	88	90	98	100
„ + „ 2.10^{-8}	456	474	101	105	98	100
„ + „ 2.10^{-7}	382	384	85	85	98	103
„ + „ 2.10^{-6}	362	400	81	88	99	104

Coffein und 2.10^{-8} Digilanid steigert die Glukoseverbrennung sehr erheblich. Während das Coffein in Versuch I die Glukoseverbrennung um 6 % steigert und die Digilanidkonzentration 2.10^{-8} um 4 % hemmt, wird beim Zusammenwirken der beiden Stoffe die Glukoseoxydation um 31 % gefördert, während man bei reiner additiver Wirkung einen Sauerstoffverbrauch erwarten sollte, der dem Kontrollversuch ohne Zusatz der beiden Gifte entspricht. Dieses optimal fördernde Konzentrationsgemisch entspricht annähernd den Konzentrationen, wie sie sich bei der therapeutischen Darreichung der beiden Gifte unter der Annahme der gleichmä-

Tabelle II.

Herz: Glukosezusatz:

Versuchsanordnung	cmm 0_2		0_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	378	320	100	100		
Coffein 1.10^{-8}	350	342	93	107		
„ 1.10^{-7}	361	346	96	108		
„ 1.10^{-6}	372	360	98	112		
„ 1.10^{-5}	378	330	100	103		
„ 1.10^{-4}	388	345	103	108		
Kontrolle	410	420	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	393	400	96	95		
„ + Coffein 1.10^{-8}	388	414	95	99	95	101
„ + „ 1.10^{-7}	408	428	100	102	96	102
„ + „ 1.10^{-6}	478	484	116	115	97	104
„ + „ 1.10^{-5}	422	428	103	102	98	99
„ + „ $1,10^{-4}$	436	468	106	112	100	102
Kontrolle	410	384	100	100		
Digilanid 2.10^{-6}	410	386	100	100		
„ + Coffein 1.10^{-8}	388	378	95	98	97	104
„ + „ 1.10^{-7}	444	440	108	115	98	104
„ + „ 1.10^{-6}	472	454	115	118	99	106
„ + „ 1.10^{-5}	426	402	104	105	100	102
„ + „ 1.10^{-4}	435	436	106	113	102	104

ßigen Verteilung im Organismus einstellen. 0,5 mg Scillaren bzw. 0,1 g Coffein würden eine Konzentration bei 50 kg Weichteilen 1.10^{-8} Digilanid bzw. 2.10^{-6} Coffein ergeben. Das sind aber gerade die Konzentrationen, bei deren Kombination wir die stärkste Förderung der Glukoseverbrennung im Herzmuskel sehen.

Hohe Coffeinkonzentrationen, die die Sauerstoffatmung in unseren Versuchen gleichfalls wie auch in niedrigen Konzentrationen unbeeinflußt lassen, wirken in der Kombination mit Digilanid umgekehrt wie niedrige Coffeinkonzentrationen. Die Sauerstoffaufnahme wird verschlechtert. Die theoretisch errech-

neten Mittelwerte bei additiver Wirkung der Gifte werden unterschritten. Sowohl niedrige wie auch hohe Konzentrationen wirken in Verbindung mit hohen Konzentrationen verschlechternd auf die Glukoseverbrennung im Herzmuskel ein. Lediglich bei einer Digilanidkonzentration von 2.10^{-8} kommt es zu keiner Verschlechterung der Glukoseverbrennung. Hier ist die Wirkung der beiden Mittel rein additiv.

Läßt man schwache Gaben von Digilanid (2.10^{-10}) mit wechselnden Coffeinkonzentrationen zusammenwirken, so zeigt sich, daß durch das Coffein die Sauerstoffzehrung verbessert wird. Die günstigsten Einwirkungen sehen wir bei der Konzentration 2.10^{-10} Digilanid und 1.10^{-6} Coffein. Die Steigerungen der Sauerstoffaufnahme gegenüber dem Kontrollversuch betragen 16 % im Versuch I und 15 % im Versuch II, sie bleiben also erheblich hinter den Sauerstoffwerten zurück, wie sie bei der Kombination von 1.10^{-7} Coffein und 2.10^{-8} Digilanid in den Versuchen der Tabelle I gefunden werden.

Hohe Digilanidkonzentrationen, die in den Versuchen in der Tabelle II die Glukoseverbrennung unbeeinflußt lassen, rufen in Verbindung mit Coffein eine Steigerung der Sauerstoffzehrung hervor, die annähernd den Sauerstoffwerten entspricht, wie sie unter den gleichen Bedingungen mit niedrigen Digilanidkonzentrationen auftreten. Die Kombination 1.10^{-6} Coffein und 2.10^{-6} Digilanid regen die Sauerstoffzehrung besonders stark an 15 % bzw. 18 %). Der theoretische Mittelwert für die Sauerstoffaufnahme liegt in allen Fällen unter den Werten, wie sie bei kombinierter Darreichung der beiden Gifte gefunden werden.

Versuchsserie II.

Die folgenden Versuche haben das Verhalten der Sauerstoffzehrung im Skelettmuskelgewebe bei Zusatz der beiden Herzmittel zum Gegenstand.

Aus Tabelle III geht hervor, daß das Digilanid nur in höheren Konzentrationen die Muskelatmung anregt. Starke Verdünnungen sind wie in Versuch I wirkungslos oder aber führen wie in Versuch II zu einer Hemmung der Sauerstoffzehrung. Mit ansteigender Digilanidkonzentration nehmen die Sauerstoffwerte zu und erreichen in Versuch I bei der Konzentration 2.10^{-6} ihr Maximum, in Versuch II bei 1.10^{-7}. Die oxydationssteigernde Wirkung beträgt hier 20 % bzw. 12 %. Wie das Digilanid, so steigert auch das Coffein in höheren Konzentrationen die Sauerstoffatmung vom Skelettmuskel. Das Maximum der Wirkung

Tabelle III.

Muskel: ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm O_2		O_2 : % vom Kontrollversuch gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	270	308	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	278	262	103	85		
„ $2\,10^{-9}$	287	278	106	90		
„ 2.10^{-8}	300	312	111	102		
„ $2{,}10^{-7}$	315	346	117	112		
„ 2.10^{-6}	324	278	120	90		
Kontrolle	314	418	100	100		
Coffein $1{,}10^{-7}$	240	404	77	97		
„ + Digilanid $2{,}10^{-10}$	238	366	76	88	90	91
„ + „ 2.10^{-9}	270	424	86	101	92	94
„ + „ 2.10^{-8}	300	430	96	103	94	99
„ + „ 2.10^{-7}	332	444	106	106	97	105
„ + „ $2{,}10^{-6}$	342	366	109	88	99	94
Kontrolle	322	340	100	100		
Coffein 1.10^{-4}	318	368	99	108		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	326	334	102	98	101	97
„ + „ 2.10^{-9}	344	358	107	105	103	99
„ + „ 2.10^{-8}	344	362	107	106	105	105
„ + „ $2{,}10^{-7}$	361	370	112	109	108	110
„ + „ $2{,}10^{-6}$	376	372	117	109	111	99

liegt hier einheitlich bei der Konzentration 1.10—4 mit einer Steigerung von 27 bzw. 14 %. Die oxydationssteigernde Wirkung der beiden Gifte, die beim Herzmuskel nur eben angedeutet ist, ist beim Skelettmuskel sehr ausgesprochen.

Bei gleichzeitiger Einwirkung von niedrigen Coffeinkonzentrationen mit Digilanid tritt eine Sauerstoffzehrung auf, die allgemein höher ist als in der Coffeinwirkung allein. Bringt man jedoch hohe Coffeinkonzentrationen mit wechselnden Digilanidkonzentrationen zusammen, so ergibt sich eine Gesamtwirkung,

die annähernd einer reinen additiven Wirkung der beiden Gifte entspricht.

Beim Glukoseabbau durch Herzmuskel (Tab. I) ergab sich eine maximale Wirkung auf die Sauerstoffzehrung bei der Kombination von 1.10—7 Coffein und 1.10—8 Digilanid (+ 31 bzw. 34 %) gegenüber + 1 % bzw. ± 0 % bei der errechneten rein additiven Wirkung. Im Skelettmuskel dagegen tritt unter den gleichen Bedingungen eine rein additive Wirkung ein. Der Skelettmuskel weicht also in seiner Giftempfindlichkeit weitgehend vom Herzmuskel ab. Bem Skelettmuskel sehen wir vielmehr die stärksten

Tabelle IV.

Muskel : ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm 0_2		0_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	250	340	100	100		
Coffein 1.10^{-8}	248	350	99	103		
„ $1,10^{-7}$	252	342	101	100		
„ $1,10^{-6}$	284	354	109	104		
„ $1,10^{-5}$	296	376	118	111		
„ 1.10^{-4}	318	388	127	114		
Kontrolle	262	316	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	224	264	86	84		
„ + Coffein 1.10^{-8}	238	304	91	96	93	94
„ + „ 1.10^{-7}	240	310	92	98	94	92
„ + „ $1,10^{-6}$	312	360	119	114	98	94
„ + „ $1,10^{-5}$	278	322	106	102	107	98
„ + „ $1,10^{-4}$	236	274	90	87	107	99
Kontrolle	226	332	100	100		
Digilanid 2.10^{-6}	230	346	102	104		
„ + Coffein $1,10^{-8}$	254	382	112	115	100	104
„ + „ $1,10^{-7}$	313	440	139	133	102	102
„ + „ $1,10^{-6}$	296	452	132	136	106	104
„ + „ 1.10^{-5}	252	398	112	120	110	108
„ + „ $1,10^{-4}$	220	366	97	110	115	109

Ausschläge bei der Kombination von hohen Digilanidkonzentrationen mit Coffein. Das Maximum der Wirkung tritt hier (Tabelle IV) nach Zusatz 1.10^{-7} Coffein in Versuch I bzw. 1.10^{-6} Coffein in Versuch II zu einer Digilanidkonzentration von 2.10^{-6} auf. Die Oxidationsvorgänge im Skelettmuskel sind hier um 39 % bzw. 36 % gesteigert. Bei rein additiver Wirkung hätte man nur 6 bzw. 4 % fordern müssen. Wesentlich geringer sind die Ausschläge, wenn man niedrige Digilanidgabe mit Coffein kombiniert. Bei niedrigen Coffeindosen ergibt sich eine additive Wirkung, bei mittleren Coffeinkonzentrationen (1.10^{-6}) eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme über den theoretischen Mittelwert, bei hohen Coffeingaben dagegen eine starke Verminderung. Die Herzmuskulatur verhält sich auch hier umgekehrt.

Versuchsserie III.

Mißt man den Sauerstoffverbrauch bei Glykogenzusatz, so zeigt sich, daß die Giftwirkung abgeändert wird. Das Digilanid hemmt in starken Verdünnungen den Sauerstoffverbrauch bei Zusatz von Glykogen (Tabelle V) und führt in höheren Konzentrationen zu einer leichten Steigerung. Das Coffein ist in starken Verdünnungen (Tabelle VI) nahezu wirkungslos und steigert besonders in höheren Konzentrationen den Glykogenabbau. Die Ausschläge sind annähernd von der gleichen Größenordnung wie im Skelettmuskel ohne Zusatz von Glykogen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Coffein und Digilanid, tritt in allen Fällen eine Gesamtwirkung auf den Sauerstoffverbrauch auf, die größer ist als der reinen Addition entspricht. Die höchsten Sauerstoffwerte treten auf bei der Kombination von 1.10^{-4} Coffein und 2.10^{-8} Digilanid (Vers. 1, Tab. V). Die Sauerstoffaufnahme beträgt hier + 33 % gegenüber 37 % im Kontrollversuch. Die Muskeln von verschiedenen Tieren weichen in ihrer Giftempfindlichkeit, wie die Versuche zeigen, stark voneinander ab. Auch bei gleichzeitiger Anwendung von einer Coffeinkonzentration 1.10^{-6} sowohl mit hohen wie mit niedrigen Digilanidkonzentrationen ist, wie aus Tabelle VI hervorgeht, der Sauerstoffverbrauch erheblich gesteigert und zwar um annähernd gleiche Beträge. Beim Herzmuskel wird im Gegensatz zum Skelettmuskel bei gleichbleibenden hohen Coffeinkonzentrationen der Sauerstoffverbrauch durch Digilanid gesenkt, während wir beim Skelettmuskel nach Glykogenzusatz unter den gleichen Bedingungen hohe Sauerstoffwerte beobachten (vgl. Tab. I und V).

Tabelle V.

Muskel : Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	cmm 0_2		0_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	294	332	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	262	308	89	93		
„ $2{,}10^{-9}$	265	324	90	98		
„ 2.10^{-8}	296	340	97	103		
„ 2.10^{-7}	300	344	102	104		
„ 2.10^{-6}	302	356	103	107		
Kontrolle	314	270	100	100		
Coffein 1.10^{-7}	268	254	86	94		
„ + Digilanid $2{,}10^{-10}$	262	264	84	98	88	94
„ + „ 2.10^{-9}	292	371	93	137	88	96
„ + „ 2.10^{-8}	360	300	115	111	92	99
„ + „ 2.10^{-7}	308	290	98	107	94	99
„ + „ 2.10^{-6}	322	250	103	93	95	101
Kontrolle	272	256	100	100		
Coffein 1.10^{-7}	268	260	99	102		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	275	268	101	105	94	98
„ + „ 2.10^{-9}	335	274	123	107	95	100
„ + „ 2.10^{-8}	361	286	133	112	98	103
„ + „ 2.10^{-7}	297	292	109	114	101	103
„ + „ 2.10^{-6}	293	318	108	124	101	105

Versuchsserie IV.

Die Giftempfindlichkeit der einzelnen Organe des Körpers ist verschieden. Das zeigt sich sowohl an den Oxydationsvorgängen wie auch an den Dehydrierungen und beruht darauf, daß der Gehalt an Fermenten und auch an Nährstoffen in den einzelnen Organen stark abweicht. Es werden z. B. die Kohlenhydrate im Skelett- und Herzmuskel im großen Umfang verbrannt, nicht aber im Lebergewebe. Das Glykogen wird hier zwar zu Glukose abgebaut, diese aber kaum oxydativ verändert. Die sauerstoff-

Tabelle VI.

Muskel : Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	cmm O_2		O_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	331	264	100	100		
Coffein 1.10^{-8}	316	280	95	106		
„ 1.10^{-7}	310	302	94	114		
„ 1.10^{-6}	344	306	104	116		
„ 1.10^{-5}	342	296	103	112		
„ 1.10^{-4}	352	320	106	121		
Kontrolle	296	380	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	280	378	95	100		
„ + Coffein 1.10^{-8}	282	382	95	100	95	103
„ + „ 1.10^{-7}	305	386	103	102	95	197
„ + „ 1.10^{-6}	350	436	117	115	100	108
„ + „ 1.10^{-5}	302	399	102	105	99	106
„ + „ 1.10^{-4}	294	410	99	108	101	111
Kontrolle	358	358	100	100		
Digilanid 2.10^{-6}	340	340	95	95		
„ + Coffein 1.10^{-8}	314	280	88	78	95	101
„ + „ 1.10^{-7}	378	361	106	101	95	105
„ + „ 1.10^{-6}	410	446	115	125	100	106
„ + „ 1.10^{-5}	369	358	103	100	99	104
„ + „ 1.10^{-4}	348	384	97	107	101	108

verbrauchenden Vorgänge sind also je nach der Gewebsart verschieden. — Aus den Tabellen VII und VIII ist zu entnehmen, daß das Digilanid die Sauerstoffzehrung von Lebergewebe nur geringfügig verändert. Bei starken Verdünnungen beobachten wir eine Hemmung und bei der höchsten Konzentration von 2.10^{-6} eine leichte Steigerung in der Leberatmung. Das Coffein ist in unseren Versuchen, abgesehen von einigen Konzentrationen, bei denen die Sauerstoffatmung vermehrt ist, wirkungslos. Man könnte erwarten, daß die beiden Stoffe bei gleichzeitigem Zusatz die Leberatmung gleichfalls unbeeinflußt lassen, da der Einfluß

Tabelle VII.

Leber : ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm 0_2		0_2 : % vom Kontrollversuch			
			gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	473	425	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	404	387	85	91		
„ 2.10^{-9}	449	395	95	93		
„ 2.10^{-8}	464	404	98	95		
„ 2.10^{-7}	470	409	99	96		
„ 2.10^{-6}	502	441	106	104		
Kontrolle	361	388	100	100		
Coffein 1.10^{-7}	338	360	94	93		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	330	340	92	87	90	92
„ + „ 2.10^{-9}	356	384	99	99	95	93
„ + „ 2.10^{-8}	388	398	107	103	96	94
„ + „ 2.10^{-7}	392	402	108	104	97	95
„ + „ 2.10^{-6}	442	429	122	111	100	99
Kontrolle	362	424	100	100		
Coffein 1.10^{-4}	398	454	110	107		
„ + Digilanid 2.10^{-10}	352	376	97	89	98	98
„ + „ 2.10^{-9}	400	440	110	104	103	101
„ + „ 2.10^{-8}	432	448	119	106	105	101
„ + „ $2\,10^{-7}$	416	442	115	104	105	102
„ + „ 2.10^{-6}	468	452	129	106	108	106

jeder Verbindung für sich nur eben angedeutet ist. Wie die Versuche zeigen, ist das aber durchaus nicht der Fall. In jedem Falle ergibt sich eine Sauerstoffaufnahme, die größer ist als der Summe der Teilvorgänge entspricht. Die Kombination der Gifte, die die Oxydationsvorgänge der Leber am stärksten anregen, sind 1.10^{-7} Coffein und 2.10^{-6} Digilanid, 1.10^{-4} Coffein + 2.10^{-6} Digilanid, 1.10^{-6} Coffein + 2.10^{-10} Digilanid und 1.10^{-6} Coffein + 2.10^{-6} Digilanid. Die Ausschläge sind besonders hoch, wenn man hohe Digilanidkonzentrationen mit Coffein zusammenbringt. Am stärksten wirksam ist hier die Coffeinkonzentration von 1.10^{-6}

Tabelle VIII.

Leber : ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm O_2		O_2 : % vom Kontrollversuch gefunden		theoretisch	
	1	2	1	2	1	2
Kontrolle	285	243	100	100		
Coffein $1\,10^{-8}$	278	248	98	102		
„ 1.10^{-7}	282	281	99	116		
„ 1.10^{-6}	302	264	106	108		
„ 1.10^{-5}	278	275	98	113		
„ $1{,}10^{-4}$	314	250	110	103		
Kontrolle	318	322	100	100		
Digilanid 2.10^{-10}	300	318	94	99		
„ + Coffein 1.10^{-8}	304	300	95	93	96	101
„ + „ 1.10^{-7}	331	334	104	104	97	108
„ + „ 1.10^{-6}	386	386	122	120	100	104
„ + „ 1.10^{-5}	353	370	111	118	96	106
„ + „ 1.10^{-4}	311	310	98	96	102	101
Kontrolle	352	348	100	100		
Digilanid 2.10^{-6}	338	344	96	99		
„ + Coffein 1.10^{-8}	360	356	102	102	97	101
„ + „ 1.10^{-7}	408	403	116	116	98	108
„ + „ 1.10^{-6}	434	418	123	120	101	104
„ + „ 1.10^{-5}	382	398	109	113	97	106
„ + „ 1.10^{-4}	417	406	118	115	103	101

in Verbindung sowohl mit großen wie mit kleinen Digilanidgaben. In Versuch 1 Tabelle VIII hat z. B. Digilanid 2.10^{-10} die Sauerstoffaufnahme um 6 % gegenüber dem Kontrollversuch erniedrigt. Die Coffeinkonzentration 1.10^{-6} dagegen um 6 % gesteigert. Bei reiner additiver Wirkung hätte die oxydationssteigernde Wirkung des Coffeins die oxydationshemmende Wirkung des Digilanids gerade aufheben müssen. Statt dessen beobachten wir eine Atmungssteigerung um 20 %.

Unsere Versuche zeigen, daß unter der Digilanidwirkung die Oxydationsvorgänge in der Leber durch Zusatz von Coffein sowohl durch niedrige wie hohe Gaben gefördert werden.

Vergleicht man die an Herz, Leber und Muskel gewonnenen Ergebnisse miteinander, so ergibt sich, daß die maximal fördernde Kombination bei den einzelnen Organen verschieden ist. Beim Herzmuskel entsprechen die günstigsten Kombinationen den theoretisch errechneten Dosen der Gifte (1.10^{-7} Coffein und 2.10^{-8} Digilanid). Die gleiche Kombination ist an der Leber unwirksam, desgleichen beim Skelettmuskel, während hier nach Glykogenzusatz eine mittlere Atmungssteigerung auftritt.

Zusammenstellung.

Die gleichzeitige Einwirkung von Digilanid und Coffein auf den Sauerstoffverbrauch überlebenden Gewebes führt nicht zu einer Summierung der Einzelwirkungen. Die Sauerstoffzehrung in den verschiedenen Organen verhält sich nicht einheitlich. Die maximal steigernden Giftkombinationen sind an den einzelnen sauerstoffverbrauchenden Organen verschieden. Beim Glukoseabbau durch Herzmuskel finden wir den stärksten Sauerstoffverbrauch bei der Kombination von Coffein 1.10^{-7} + Digilanid 2.10^{-8}. Geringe Coffeingaben verstärken die Digilanidwirkung, während hohe Coffeingaben umgekehrt die Digilanidwirkung abschwächen. Die Atmung von Lebergewebe verhält sich anders. Hier wird sowohl durch hohe wie auch durch niedrige Coffeingaben die Digilanidwirkung verstärkt. Das Gleiche gilt für die Sauerstoffatmung von Skelettmuskelgewebe. Die Herzmuskulatur nimmt also unter den Organen hinsichtlich ihrer Giftempfindlichkeit eine Sonderstellung ein.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. W. Haarmann für die Ueberlassung des Themas und für seine Anregungen dazu meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 12. März 1906 wurde ich als Sohn des Lehrers Anton Meyer zu Langenberg in Westfalen, Kreis Wiedenbrück, geboren. Nach Absolvierung der Volksschule besuchte ich das Gymnasium zu Paderborn und Duderstadt (Eichsfeld), das ich Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich an der Universität zu Würzburg, wo ich im Sommersemester 1931 das zahnärztliche Vorexamen bestand. Die klinischen Semester studierte ich an der Universität zu Münster in Westfalen und erhielt im Wintersemester 1933—34 die Approbation als Zahnarzt.